

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Oktober 2008 (09.10.2008)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/119790 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61P 29/00 (2006.01) A61K 31/025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/053838

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2008 (31.03.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 015 598.2 29. März 2007 (29.03.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HEINRICH-HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF [DE/DE]; Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRADER, Ulrich [DE/DE]; c/o Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf (DE). FLÖGEL, Ulrich [DE/DE]; c/o Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf (DE).

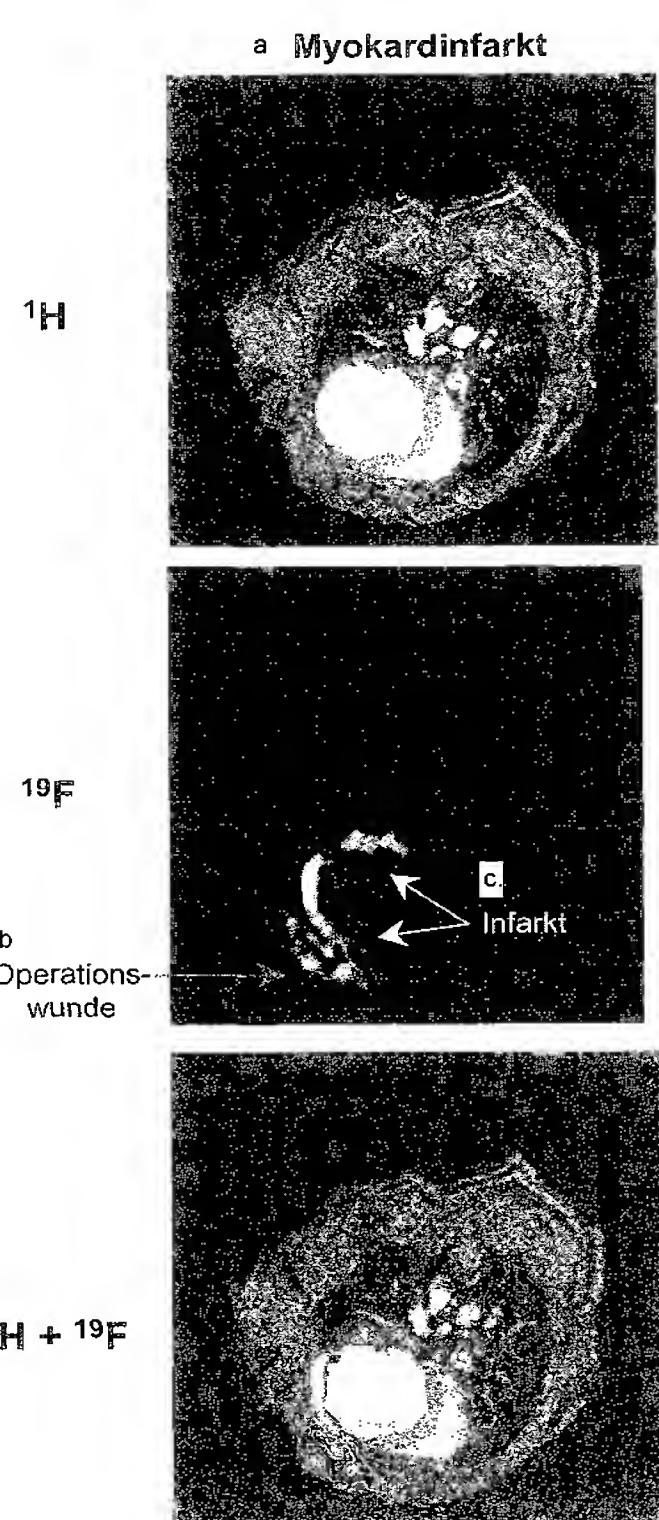
(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Patentanwälte von Kreisler Selting Werner, Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF FLUORIDE-CONTAINING COMPOUNDS FOR DIAGNOSTIC PURPOSES WITH THE HELP OF IMAGING PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON FLUORHALTIGEN VERBINDUNGEN ZU DIAGNOSEZWECKEN MIT HILFE BILDGEBENDER VERFAHREN



(57) Abstract: Disclosed is the use of fluoride-containing compounds for diagnostically detecting inflammatory processes by means of an imaging process, said inflammatory processes being selected from among the group comprising inflammatory processes of the lymphatic system, such as types of cancer directly affecting the lymph nodes, particularly Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, tumor metastases; liver tumors, inflammatory reactions in the peripheral region of infarctions such as heart attack, stroke, tumors; inflammation of organs such as myocarditis, encephalitis, (cerebrospinal) meningitis; multiple sclerosis; inflammations of the gastrointestinal tract such as Crohn's disease; inflammation of vessels such as arteriosclerosis, particularly vulnerable plaques; detection of abscesses, and arthritis.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von fluorhaltigen Verbindungen für den diagnostischen Nachweis entzündlicher Vorgänge mittels eines bildgebenden Verfahrens, wobei die entzündlichen Vorgänge ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus entzündlichen Vorgängen des Lymphsystems, wie Krebsarten, die direkt die Lymphknoten befallen, insbesondere Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Tumorabsiedlungen; Leberumoren, Entzündungsreaktionen im Randbereich von Infarkten, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Tumoren; Entzündung von Organen wie Myokarditis, Encephalitis, Meningitis (Hirn und Rückenmarkshäute); Multiple Sklerose; Entzündungen des Magen-Darm-Traktes wie Morbus Crohn; Entzündung der Gefäße, wie Arterioskleroseinsbesondere sog. "vulnerable plaques"; Detektion von Abszessen sowie Arthritis.

Fig. 1

a... myocardial infarction
b... surgical wound
c... infarction

WO 2008/119790 A2



MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Verwendung von fluorhaltigen Verbindungen zu Diagnosezwecken mit Hilfe bildgebender Verfahren

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von fluorhaltigen Verbindungen für den diagnostischen Nachweis inflammatorischer, pathologischer Zustände mit Hilfe von MR-Bildgebung und PET.

Entzündliche Erkrankungen sind weltweit mit Abstand die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Während für akute Entzündungskrankheiten (überwiegenderregerbedingt) schon vielfach wirksame Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bestehen, ist die Diagnose von chronisch entzündlichen Erkrankungen meist schwierig und die Therapie ist auf symptomatische Maßnahmen beschränkt. Nichtinvasive bildgebende Verfahren wie Echokardiographie, Computertomographie und Kernspinresonanz liefern detaillierte anatomische Informationen und sind dadurch wertvolle Hilfsmittel zur Beurteilung von Organfunktionen. Allerdings ist es bis jetzt mit keinem der genannten Verfahren eindeutig möglich, entzündliche Prozesse mit hoher örtlicher Auflösung nachzuweisen.

20

Arens et al. beschreiben in Nature Biotechnology Vol. 23 Nr. 8, August 2005 p. 983-987 ein Verfahren zum Aufspüren immuntherapeutischer Zellen. Dabei wird mittels Bildgebung durch magnetische Kernresonanz (MRI) von Perfluoro-15-kronen-5-ether versucht, *in vivo* Zellen zu detektieren, die immuntherapeutische Relevanz besitzen. Verwendet wurden dendritische Zellen, die *ex vivo* mit Perfluro-15-kronen-5-ether beladen wurden. Deren Verbleib nach Injektion in Mäusegewebe oder intravenös verabreicht an Mäusen wurde anschließend *in vivo* untersucht. Ähnliche Untersuchungen sind auch Gegenstand der WO 2005/072780 A2 sowie WO 03/075747 A2 gewesen.

25 30 G.M. Lanza et al. beschreiben in Medica Mundi 47/1 April 2003, p. 34-39 den Einsatz von paramagnetischen Nanopartikeln für ein Targeting von Zellen. Dabei werden die paramagnetischen Nanopartikel eingesetzt, um

Signalauslöschungen im ^1H -Magnetresonanzbild zu erzeugen. Als Sonde werden mit ^{19}F -beladene Vehikel eingesetzt.

Die DE 694 33 723 T2 betrifft ein Verfahren für die in-vitro Verabreichung von 5 biologischen Substanzen und hierfür verwendbare Zusammensetzungen. Dabei werden die biologischen Substanzen in Verbindung mit einer polymeren Hülle verabreicht.

Die WO-A-2005/072780 betrifft die *ex vivo* Markierung von isolierten Zellen 10 mit Perfluorcarbonen. Es wird offenbart, dass isolierte Zellen, die *ex vivo* mit Perfluorkarbonen markiert worden sind, nach Injektion zum Studium von Zellmigrationen im Organismus geeignet sind.

Die DE-A-41 27 442 betrifft eine Technik zur Herstellung perfluorcarbon-15 haltiger Liposomen für den Sauerstofftransport, das heißt als Blutersatzmittel.

Maeda, Noriyuki, et al. offenbaren in Biol. Pharm. , Bull.29, 9, 2006, S. 1936 – 20 1940 ^{18}F luor-Deoxiglukose, die in Liposomen verkapselt sind, zusammen mit der PET, um die Ablagerung von Liposomen in Tumorgewebe *in-vivo* zu untersuchen.

Oku, Naoto, et al. (Biochimica et Biophysics Acta 1280 (1996), 149 – 154) 25 betrifft die Verwendung von Liposomen, die mit ^{18}F -markierte Glukose geladen wurden, zur Untersuchung von „liposomalem trafficking“. Die Untersuchungen wurden mittels PET-Diagnostik durchgeführt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem es gelingt, spezifisch pathologische Zustände, beispielsweise entzündliche Prozesse, mit Hilfe bildgebender Verfahren darzustellen und die betroffenen 30 Gebiete somit zu erkennen.

Gelöst wird das der Erfindung zugrundeliegende technische Problem durch die Verwendung von fluorhaltigen Verbindungen für den diagnostischen Nachweis entzündlicher Vorgänge mittels eines bildgebenden Verfahrens, wobei entzündliche Prozesse ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

5 pathologischen Vorgängen im Randbereich von Infarkten, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Tumoren; Entzündung von Organen wie Myokarditis, Encephalitis, Meningitis (Hirn und Rückenmarkshäute); Multiple Sklerose; Entzündungen des Magen-Darm-Traktes wie Morbus Crohn; Entzündung der Gefäße, wie Arteriosklerose insbesondere sog. „vulnerable plaques“; Detektion

10 von Abszessen sowie Arthritis. Außerdem können Lymphknoten dargestellt werden und deren pathologische Veränderungen insbesondere bei entzündlichen Vorgängen des Lymphsystems, wie Krebsarten, die direkt die Lymphknoten befallen, insbesondere Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Tumor-absiedlungen z.B. bei Brustkrebs. Als bildgebende

15 Verfahren kommen insbesondere die magnetische Kernresonanzmessung des ¹⁹F-Isotops oder die Messung der Positronenemission des ¹⁸F-Isotops in Frage. Die Auswertung der entsprechenden Messungen und Umsetzung in ein Bild sind dem Fachmann an sich bekannt, wie sich z.B. aus

20 Haacke ME, Brown WR, Thompson MR, Venkatesan R: Magnetic Resonance Imaging - Physical Principles and Sequence Design, Wiley, New York, 1999; Yu JX, Kodibagkar VD, Cui W, Mason RP. ¹⁹F: a versatile reporter for non-invasive physiology and pharmacology using magnetic resonance; Curr Med Chem. 12:819-48, 2005;

25 Wernick MN, Aarsvold JN Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT, Academic Press, London, 2004 ergibt.

Die im Journal of the American College of Cardiology von W. Gregory Hundley et al. veröffentlichte Methode der intravenösen Verabreichung eines

30 Perfluorocarbonkontrastmittels zur Verbesserung der echo-kardiographischen Bestimmung des linken Ventrikularvolumens und Ejektionsfraktion (JACC, Vol.

32, No. 5, (1981): 1426-32) ist vom Gegenstand der vorliegenden Erfindung nicht erfasst.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass perfluorierte Verbindungen, wie 5 Fluorcarbone, von Monozyten/Makrophagen in solcher Weise aufgenommen werden, dass eine spezifische Markierung dieser Zellen erfolgt, die in bildgebenden Verfahren diagnostisch genutzt werden kann. Überraschenderweise zeigte sich dabei ein diagnostisches Potenzial zur Sichtbarmachung von entzündlichen Vorgängen und Lymphknoten.

10 In einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verwendung liegen die fluorhaltigen Verbindungen in einem Vehikel vor. Als Vehikel kommen insbesondere Vesikel, Liposomen und Cyclodextrine in Frage.

15 Die Liposomen können insbesondere unilamellare Liposomen sein, die der Fachmann in an sich bekannter Weise herstellen und mit fluorhaltigen Verbindungen beladen kann. Dabei ist es vorteilhaft, dass die Liposomen in einer Größe appliziert werden, die für die Aufnahme durch immunkompetente Zellen (insbesondere Makrophagen) geeignet ist, typischerweise in einer Größe 20 zwischen 100-200 nm. Auch andere Liposomenstrukturen als die genannten unilamellaren kommen in Frage. Liposomen und deren Herstellung sind Gegenstand verschiedener Publikationen und dem Fachmann wohlbekannt (Mozafari MR, Liposomes: an overview of manufacturing techniques. Cell Mol Biol Lett 10 (2005) 711-9; Basu SC, Basu M, Methods in Molecular Biology: 25 Liposomes Methods and Protocols Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2002).

In einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verwendung sind die fluorhaltigen Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus anorganischen bzw. organischen fluorierten, insbesondere perfluorierten 30 Verbindungen.

Insbesondere kommen als fluorhaltige Verbindungen perfluorierte organische Kohlenwasserstoffe (wie Perfluorooctylbromid, Perfluorooctan, Perfluorodecalin, Perfluoro-15-kronen-5-ether) in Betracht. Die Anwesenheit des ¹⁹F-und/oder ¹⁸F-Isotops in den fluorierten Verbindungen erlaubt den Vorteil des Einsatzes von in der Klinik bereits bekannten und vorhandenen Geräten, nämlich zum Einen der magnetischen Kernresonanzspektroskopie mit ¹⁹F-Isotopen und/oder den Einsatz der Positronenemissionsspektroskopie mit ¹⁸F-Isotopen.

Durch die erfindungsgemäße Verwendung fluorhaltiger Verbindungen, insbesondere bei Applikation im Vehikel lassen sich die folgenden pathologischen Zustände nachweisen:

- 1) Darstellung von Lymphknoten und deren pathologische Vergrößerung
 - a) Krebsarten, die direkt die Lymphknoten befallen : Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome;
 - b) Tumorabsiedlungen z.B. bei Brustkrebs;
 - c) Virale und bakterielle Infektionen z.B Syphilis, Tuberkulose;
- 2) Entzündungsreaktionen im Randbereich von
 - a) Infarkten z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall;
 - b) Tumoren;
- 20 3) Entzündung von Organen: Myokarditis, Encephalitis, Meningitis (Hirn und Rückenmarkshäute);
- 4) Multiple Sklerose;
- 5) Entzündungen des Magen-Darm-Traktes z.B. Morbus Crohn;
- 6) Entzündung der Gefäße, z.B. Arteriosklerose insbesondere sog. „vulnerable plaques“;
- 25 7) Detektion von Abszessen.
- 8) Nachweis von Arthritis

Die Erfindung wird im Folgenden beispielhaft näher erläutert:

Die Detektion lokaler Entzündungsprozesse mittels MR-Bildgebung (MRI) gelang bisher lediglich unter Verwendung superparamagnetischer Eisenoxidpartikel (SPIOs), wobei man sich die hohe Affinität dieser Teilchen für das Monozyten-Makrophagen-System zunutze macht. Da SPIOs zu einer 5 Auslöschung des MR-Signals führen, sind die Daten in manchen Fällen nur schwierig zu interpretieren, da keine klare Unterscheidung von anderweitigen Artefakten möglich ist. Ziel dieser Arbeit war es daher, ein MR-Verfahren zu etablieren, mit dem entzündliche Prozesse erstmals mit einem positiven Kontrast dargestellt werden können. Als Kontrastmittel wurden emulgierte 10 Perfluorcarbone (PFCs) eingesetzt, die biochemisch inert sind und ebenso wie SPIOs vom Monozyten-Makrophagen-System phagozytiert werden.

Zur Auslösung akuter Entzündungsprozesse wurden zwei verschiedene Verletzungsmodelle (Herz- und Hirninfarkt) in der Maus verwendet. Der 15 Myokardinfarkt wurde durch Ligatur der linken Koronararterie (LAD) ausgelöst. In einer separaten experimentellen Serie wurde das Photothrombosemodell zur Induktion einer fokalen Ischämie im Hirn verwendet. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach den genannten Eingriffen wurden 100-500 µl einer 10%igen Emulsion des Perfluoro-15-kronen-5-ether (15C5) in die Schwanzvene der 20 Maus injiziert. Zum histologischen Nachweis der PFCs wurde in einigen Experimenten alternativ eine Rhodamin-markierte 15C5-Emulsion verwendet.

Anschließend wurden mit einem $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Resonator (Innendurchmesser 30 mm) bei einer Feldstärke von 9.4 Tesla (Bruker DRX Spektrometer) anatomisch 25 übereinstimmende ^1H - und ^{19}F -MR-Bilder aufgenommen (Field of view 3·3 cm 2 (Herz) bzw. 2·2 cm 2 (Hirn), ^1H : Cine-FLASH (Herz, EKG- und Respirationsgetriggert) bzw. RARE (Hirn, RARE-Faktor 16), Schichtdicke 1 mm, Matrix 256·256, ^{19}F : RARE (RARE-Faktor 64), Schichtdicke 2 mm, Matrix 128·128.

Durch die kombinierte Aufnahme von ^1H und ^{19}F -Bildern konnte am Herzen eine Infiltration von PFCs in die Randbereiche des Infarkts nachgewiesen werden. Fig. 1 zeigt anatomisch übereinstimmende ^1H - + ^{19}F -MR-Bilder aus dem Thorax einer Maus vier Tage nach Auslösen eines Myokardinfarkts (Fig. 5 1). Die Überlagerung zeigt deutlich die Anreicherung des Fluorsignals im Infarktbereich und in der Operationswunde.

Histologische Hellfeld- und Rhodaminfluoreszenz-Übersichtsaufnahmen von Kryoschnitten (8 μm) der Mäuseherzen vier Tage nach Auslösen eines 10 Myokardinfarkts (Fig. 2) bestätigen die *in vivo* Befunde. Die Überlagerung zeigt die Lokalisation der Rhodamin-markierten Perfluorcarbone im Randbereich des Infarkts.

Die Kolokalisation von Makrophagen und PFCs konnte mittels CD11b-15 Anfärbung nachgewiesen werden. Fig. 3 zeigt Ausschnitte aus histologischen Hellfeld- und Fluoreszenz-Aufnahmen von Kryoschnitten (8 μm) eines Mäuseherzens vier Tage nach Auslösen eines Myokardinfarkts. Der Fluoreszenzvergleich zeigt deutlich die Kolokalisation von 20 Rhodaminmarkierung (PFCs) und CD11b-positiven Zellen (Monozyten/ Makrophagen).

Ähnliche Ergebnisse wie am Herzen wurden auch nach Hirninfarkt durch Photothrombose beobachtet. Allerdings wurde das ^{19}F -Signal hier erst nach 6-7 Tagen im Randbereich des Infarkts beobachtet (Fig. 4), was in 25 Übereinstimmung mit dem aus anderen Studien bekanntem, verzögerten Eindringen der Makrophagen in diesem Modell ist. Auch hier ließen sich zusätzliche Signale in der Operationswunde und in den Lymphknoten beobachten (siehe weiter unten und Fig. 5). Fig. 4 zeigt zudem deutlich die Verschiebung der PFCs mit der Penumbra des nach einigen Tagen 30 schrumpfenden Infarktareals.

Unabhängig von induzierten Verletzungen konnte in jedem Fall eine Anreicherung der PFCs in den Lymphknoten detektiert werden. Dies ist in Fig. 5 exemplarisch für die entsprechenden Lymphknoten im Bereich des oberen Brustkorbs sowie des Kopfes der Maus dargestellt. Es ist klar zu erkennen, daß 5 sich die Perfluorcarbone in den Lymphknoten, die sich in diesen Arealen befinden, anreichern.

Die beschriebenen Befunde wurden in weiteren Krankheitsmodellen bestätigt. Die Abbildungen 6-9 zeigen, daß ^{19}F -MR-Bildgebung nach Injektion von PFC-10 Emulsionen auch zur Darstellung von entzündlichen Nierenerkrankungen, zum Nachweis von Multipler Sklerose sowie Myokarditis und auch zur Visualisierung von inflammatorischen Gefäßerkrankungen eingesetzt werden kann. Im Folgenden sind die einzelnen Abbildung kurz erläutert:

15 Fig. 6 zeigt anatomisch übereinstimmende ^1H - + ^{19}F -MR-Bilder aus dem Abdominalbereich einer Maus 4 Tage nach Induktion einer Glomerulonephritis. Die Überlagerung zeigt, daß sich das Fluorsignal in der Nierenrinde anreichert. Außerdem findet man erwartungsgemäß Signale in der Milz (retikuloendothiales System).

20

In Fig. 7 sind morphologisch korrespondierende ^1H - + ^{19}F -MR-Bilder 7 Tage nach Auslösen einer experimentelle autoimmunen Enzephalomyelitis (Tiermodell für Multiple Sklerose) dargestellt, die eine Akkumulation der Perfluorcarbone im Rücken- bzw. Knochenmark demonstrieren. Außerdem 25 findet man erwartungsgemäß Signale in der Leber (retikuloendothiales System).

Fig. 8 zeigt anatomisch übereinstimmenden ^1H - + ^{19}F -MR-Bilder, die 14 Tage nach Auslösen einer Myokarditis durch Injektion von Troponin I eine 30 Anreicherung des Fluorsignals im entzündeten linken Ventrikel zeigen.

In Fig. 9 sind anatomisch korrespondierende ^1H - + ^{19}F -MR-Bilder 7 Tage nach Denudation der rechten Arteria Carotis (Halsschlagader, Restenosemodell) abgebildet. Es läßt sich deutlich das Perfluorcarbonsignal um das verminderte Lumen im geschädigten Gefäß aufgrund gesteigerter Neointima-Bildung 5 erkennen.

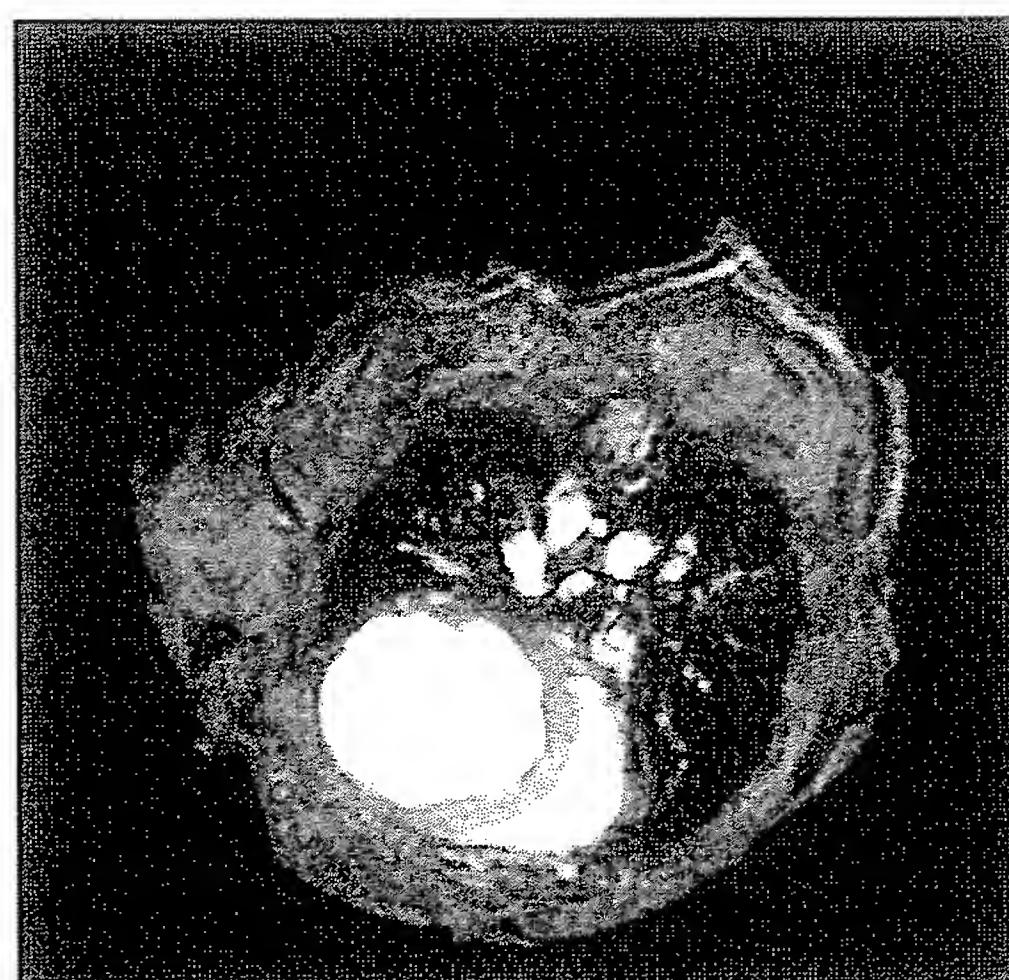
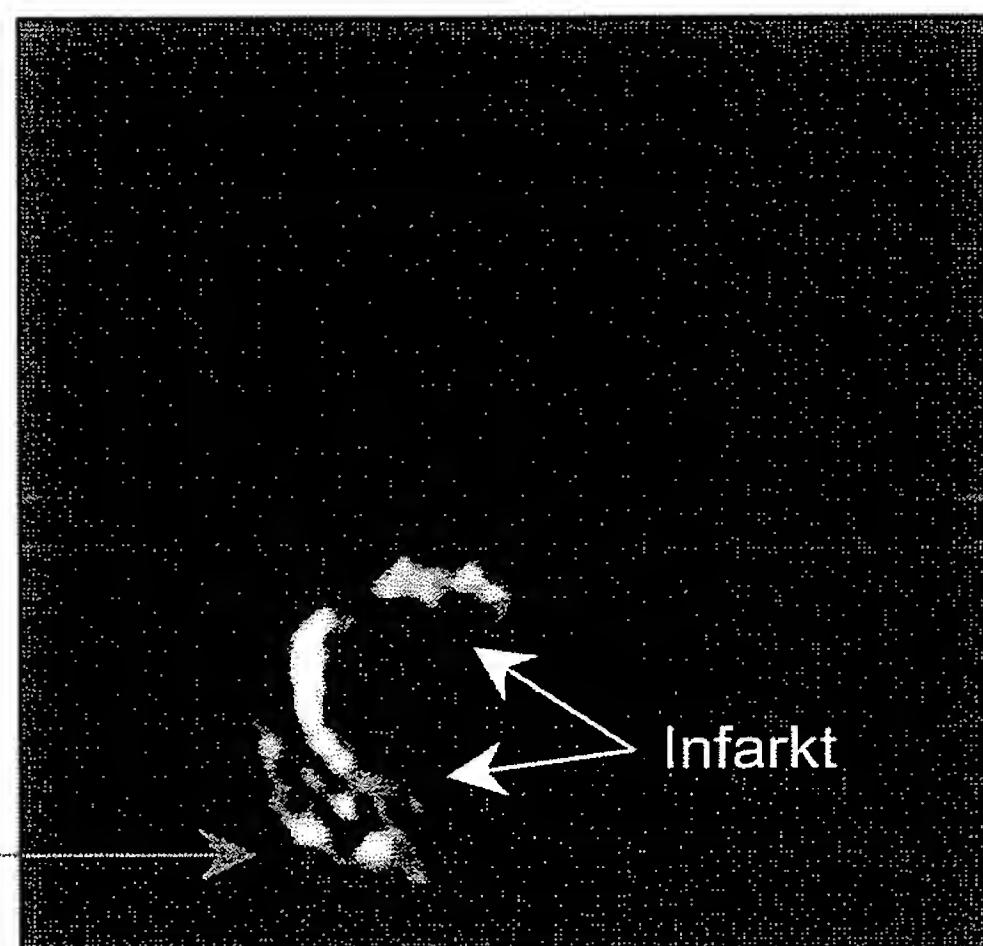
In weiteren Versuchen wurde demonstriert, daß sich durch Variation des verwendeten Perfluorcarbons eine Ausscheidung dieser Substanz innerhalb von wenigen Tagen erreichen läßt. Fig. 10 zeigt die Intensität des Fluorsignals 10 in der Maus nach Injektion von 500 μl einer 40%igen Perfluordekalinemulsion. Nach ca. 10 Tagen ist das Perfluorcarbon nahezu vollständig aus dem Körper verschwunden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß sich intravenös applizierte, emulgierte PFCs nach 15 Phagozytose durch das Monozyten-Makrophagen-System in inflammatorischen Arealen sowie in Lymphknoten akkumulieren und mittels MRI mit hoher lokaler Auflösung nachweisen lassen. Die PFCs stellen somit ein "positives" Kontrastmittel für Entzündungsprozesse und das lymphatische System dar, das aufgrund eines fehlenden natürlichen ^{19}F -Hintergrundes ein hohes Maß an 20 Spezifität aufweist. Da PFCs bekanntlich nicht toxisch sind, sollte sich dieses Verfahren auch für die Anwendung am Menschen eignen.

Patentansprüche

1. Verwendung von fluorhaltigen Verbindungen für den diagnostischen Nachweis entzündlicher Vorgänge mittels eines bildgebenden Verfahrens, wobei die entzündlichen Vorgänge ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus pathologischen Vorgängen des Lymphsystems, wie Krebsarten, die direkt die Lymphknoten befallen, insbesondere Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Tumorabsiedlungen z.B. bei Brustkrebs, Lebertumoren, Entzündungsreaktionen im Randbereich von Infarkten, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Tumoren; Entzündung von Organen wie Myokarditis, Encephalitis, Meningitis (Hirn und Rückenmarkshäute); Multiple Sklerose; Entzündungen des Magen-Darm-Traktes wie Morbus Crohn; Entzündung der Gefäße, wie Arteriosklerose insbesondere sog. „vulnerable plaques“; Detektion von Abszessen sowie Arthritis.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die fluorhaltigen Verbindungen in einem Vehikel vorliegen.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2, wobei das Vehikel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vesikeln, Liposomen, Cyclodextrine oder Kombinationen davon.
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die fluorhaltigen Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus anorganischen und organischen perfluorierten Verbindungen.
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die fluorhaltigen Verbindungen Perfluoroctylbromid, Perfluoroctan, Perfluordecalin, Perfluoro-15-kronen-5-ether einsetzbar sind.
6. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die fluorhaltigen Verbindungen mindestens ein ¹⁹F- und/oder mindestens ein ¹⁸F-Isotop enthalten.

7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das bildgebende Verfahren auf Messung der magnetischen Kernresonanz des ¹⁹F-Isotops oder Messung der Positronenemission des ¹⁸F-Isotops beruht.
- 5 8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 7, wobei das Vehikel Strukturen aufweist, die eine spezifische Markierung ausgewählter Ziele ermöglichen.
- 10 9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Strukturen Moleküle sind, die eine Bindung der Vesikel an Epitope von Antigenen, Rezeptoren oder andere Proteine, eine Bindung an Nukleinsäuren und/oder Membranen ausgewählter Zellen, Gewebe- oder Organtypen, ermöglicht.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 und/oder 9, wobei die ausgewählten Zellen, Gewebe- oder Organtypen in einem pathologischen Zustand vorliegen.

Myokardinfarkt ^1H  ^{19}F Operations-
wunde $^1\text{H} + ^{19}\text{F}$ **Fig. 1**

Myokardinfarkt
Histologie

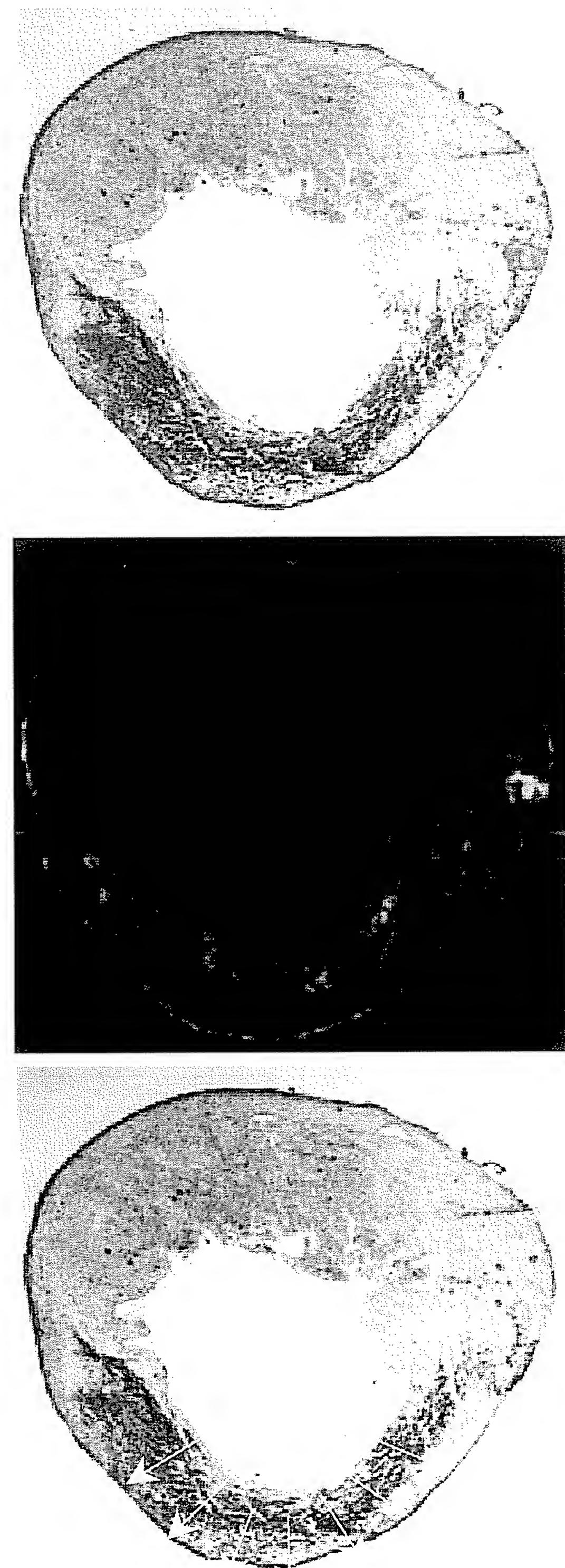


Fig. 2

Myokardinfarkt
Histologie

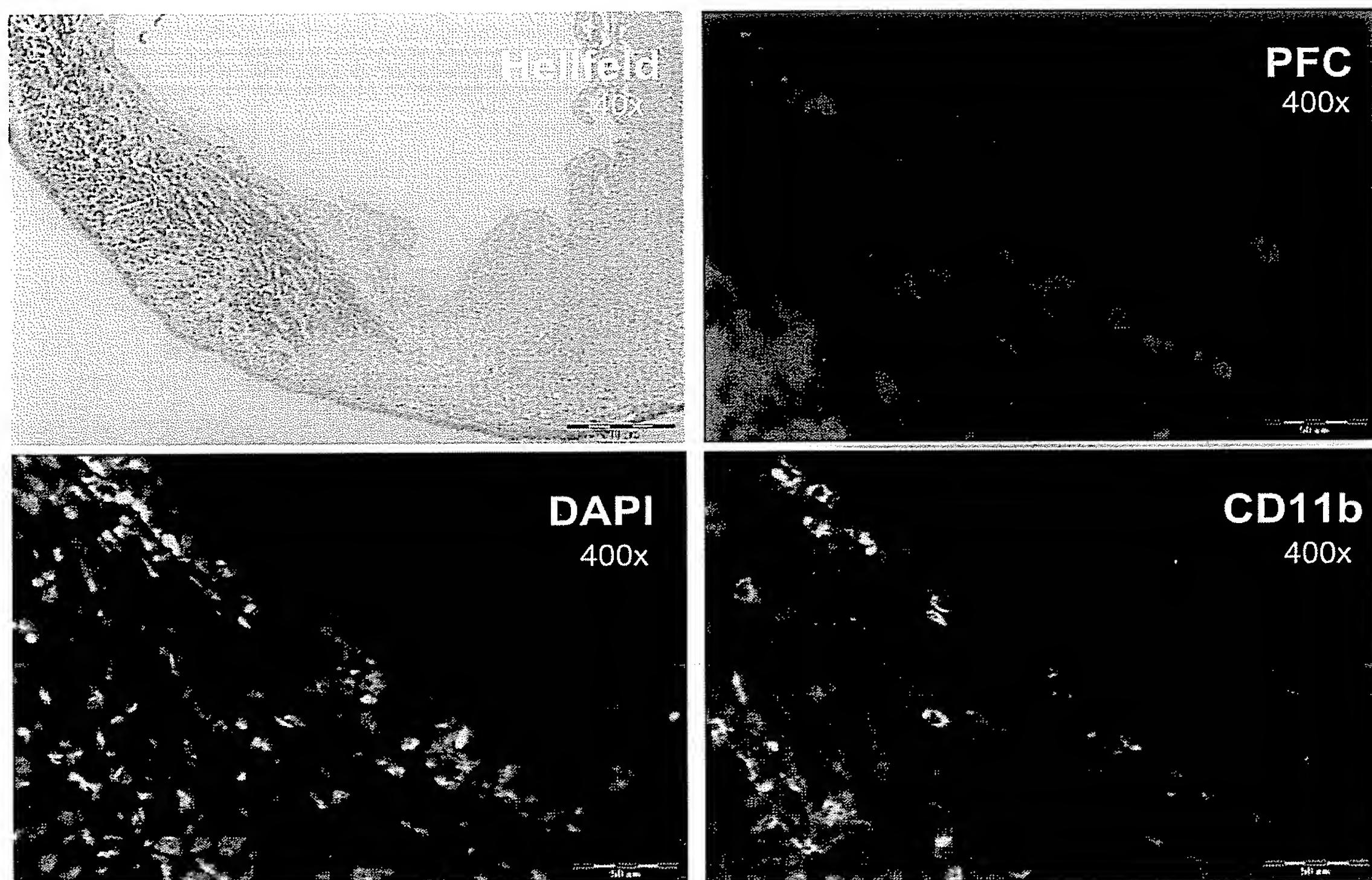


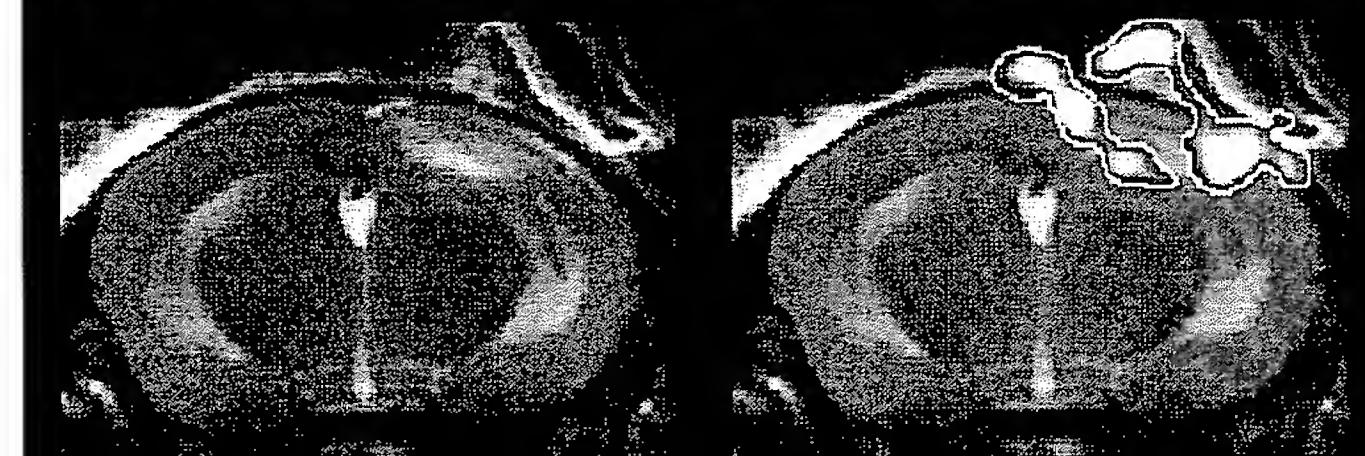
Fig. 3

Hirninfarkt ^1H $^1\text{H} + ^{19}\text{F}$

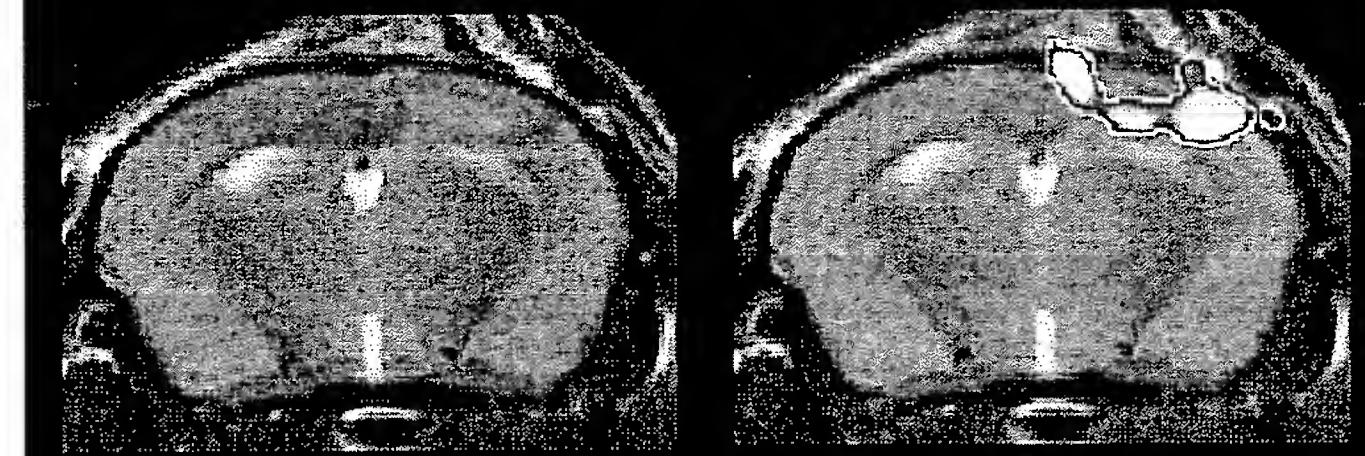
7 d post OP



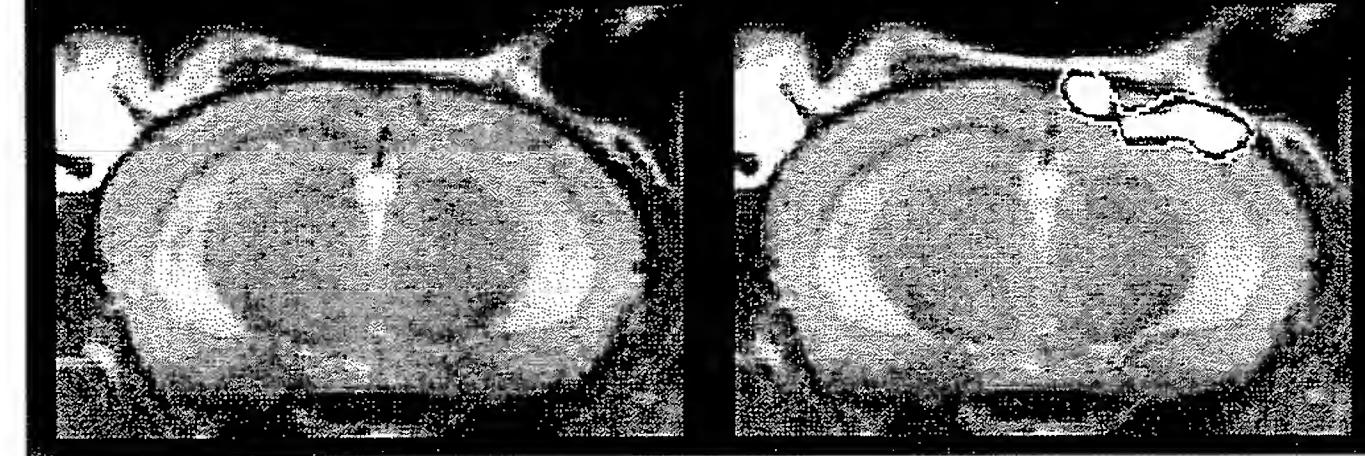
9 d post OP

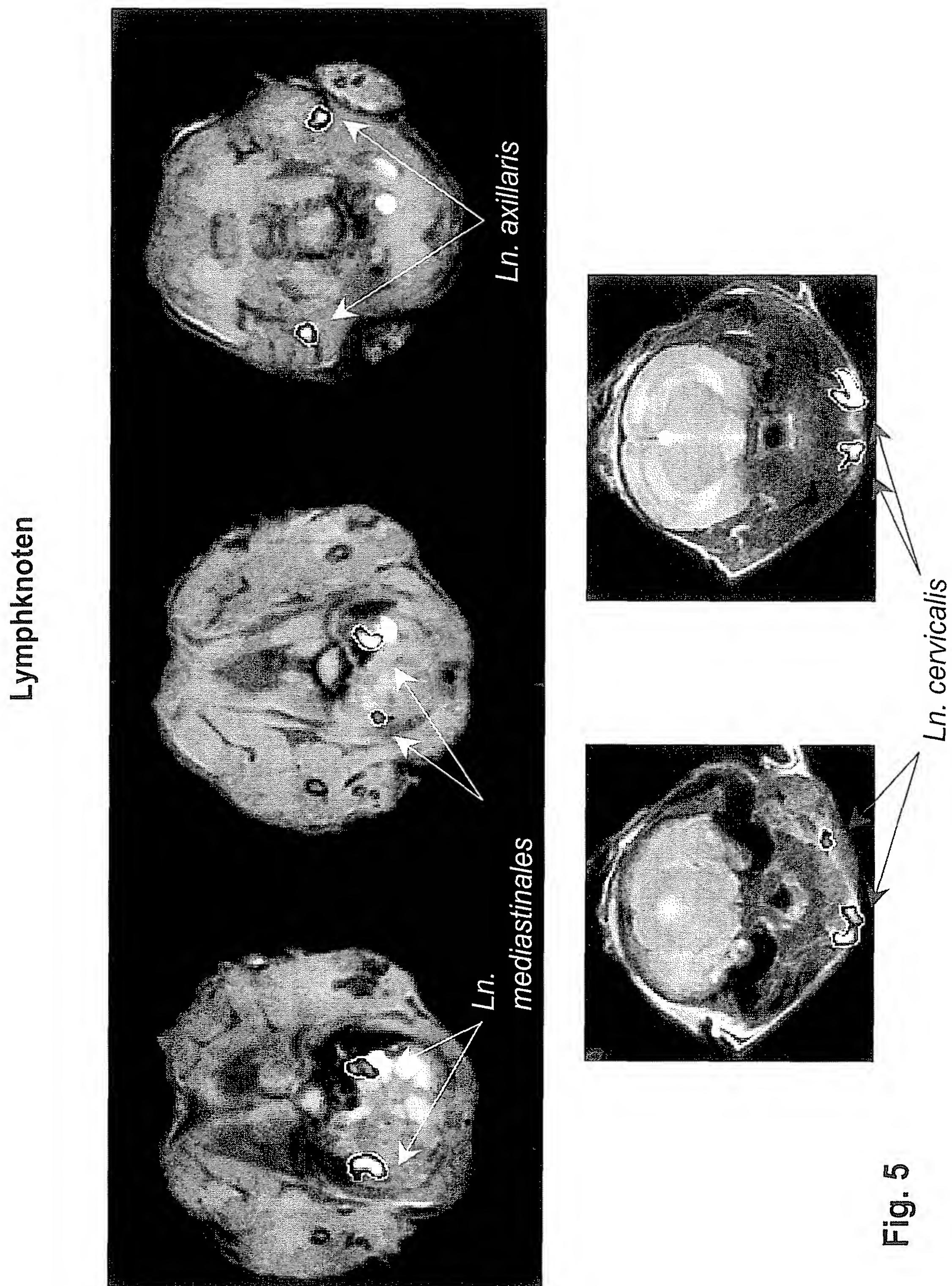


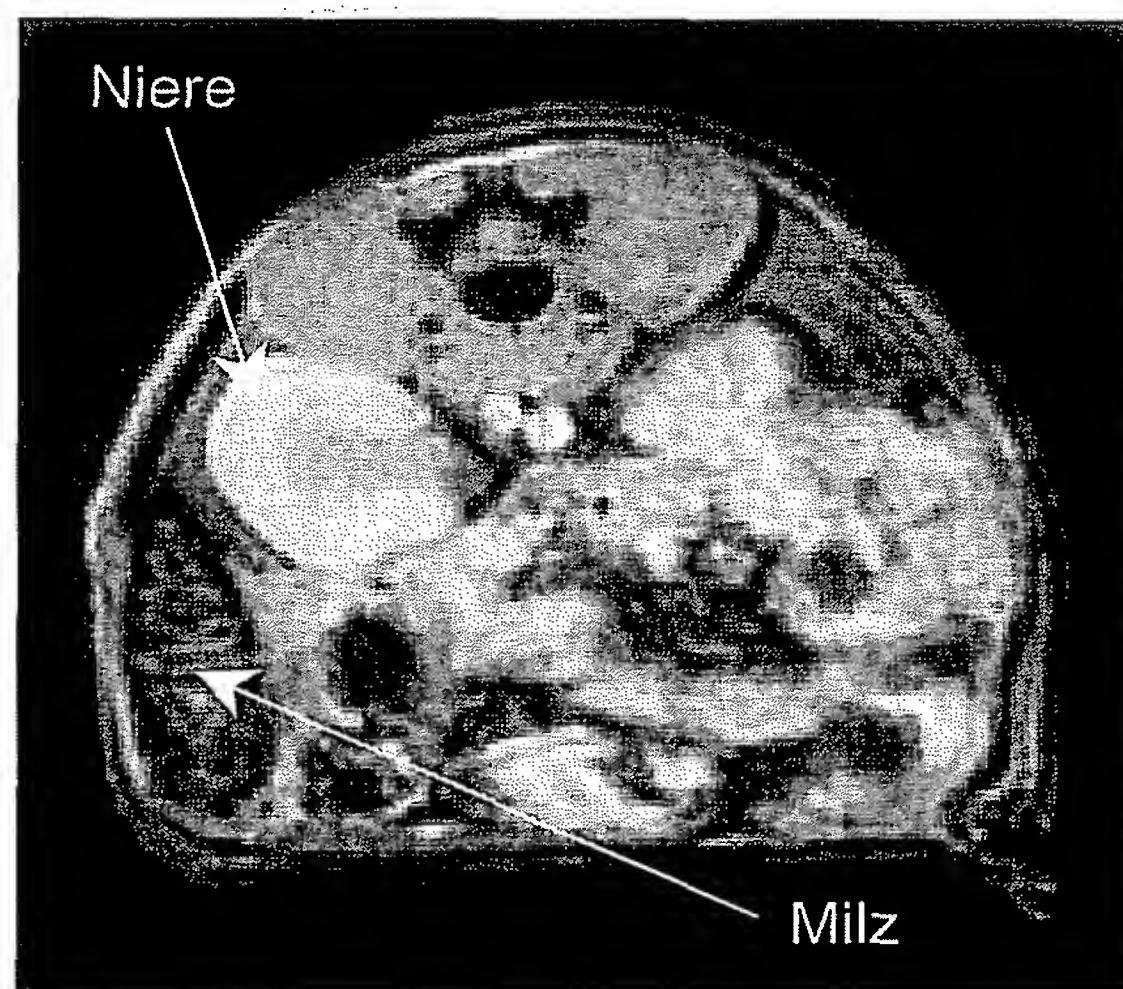
12 d post OP

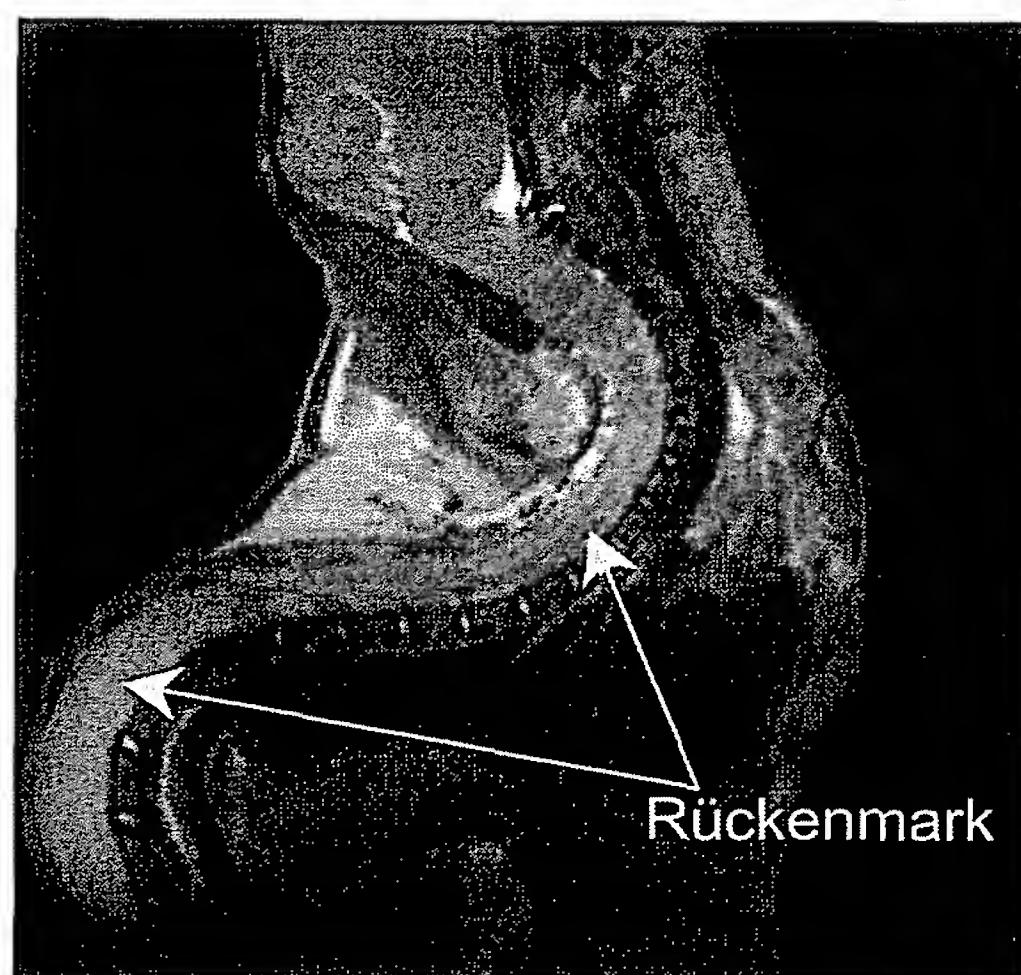
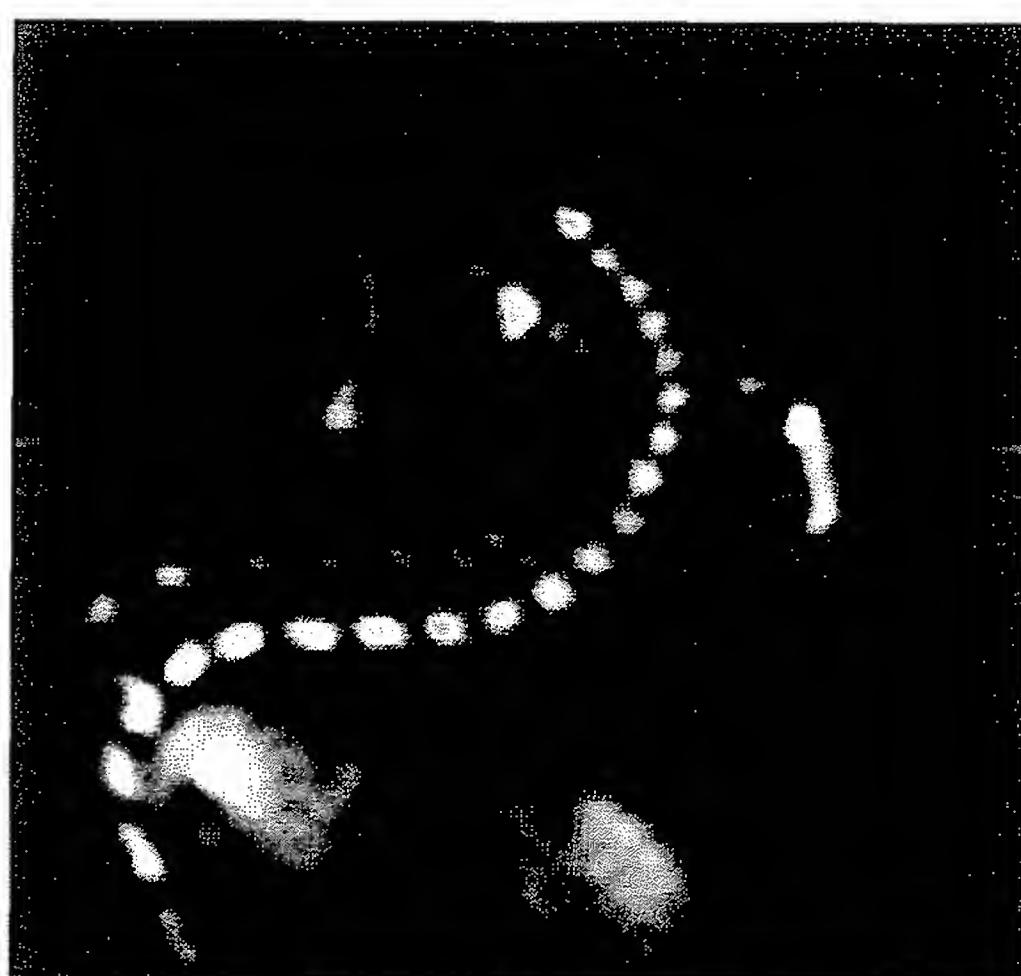
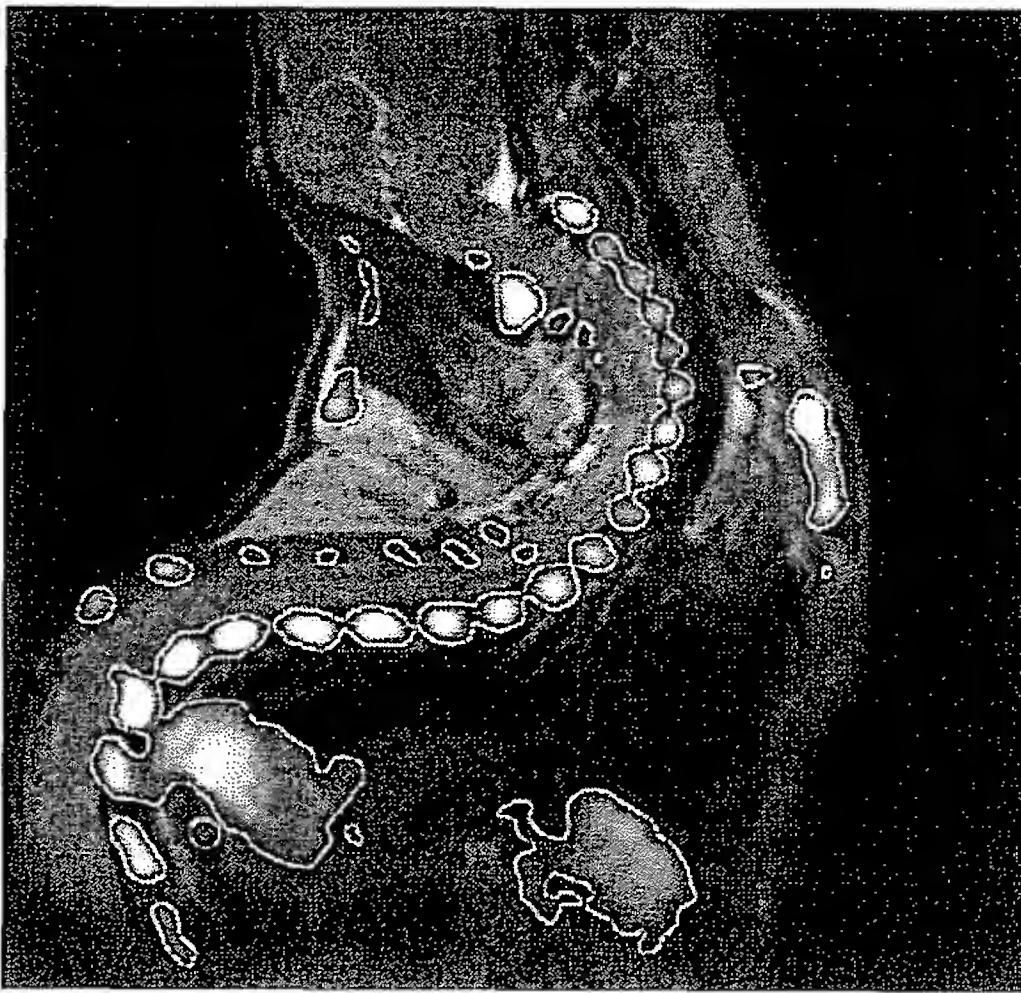


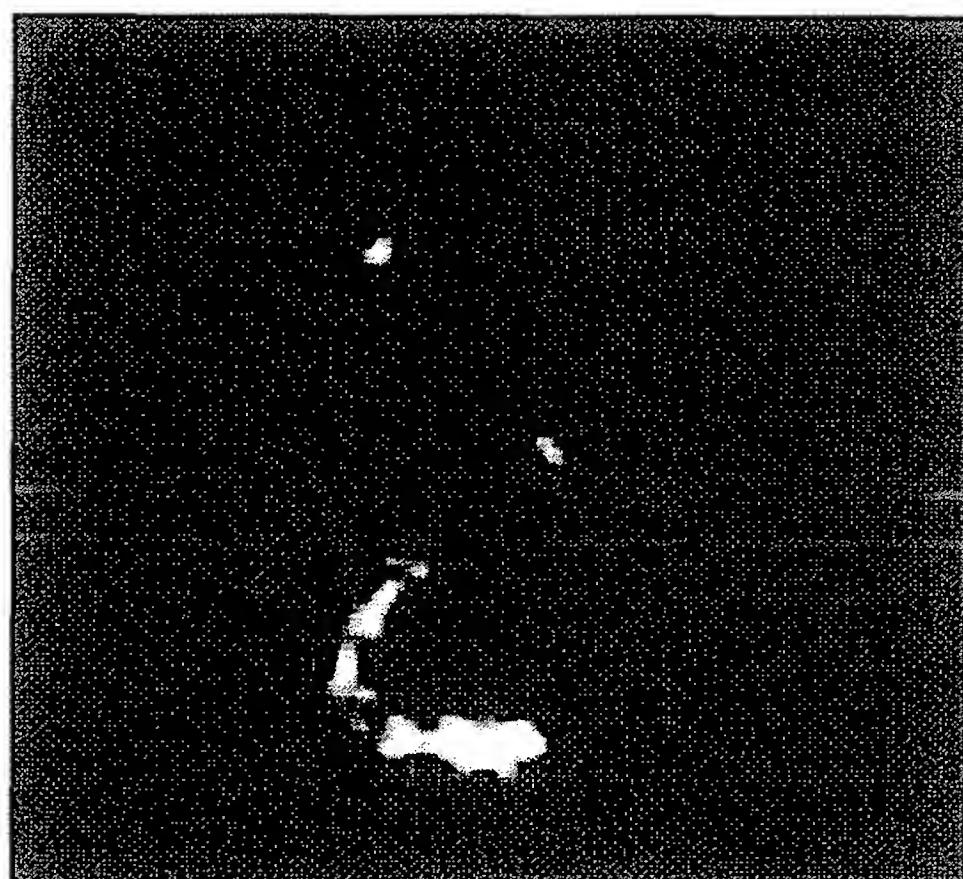
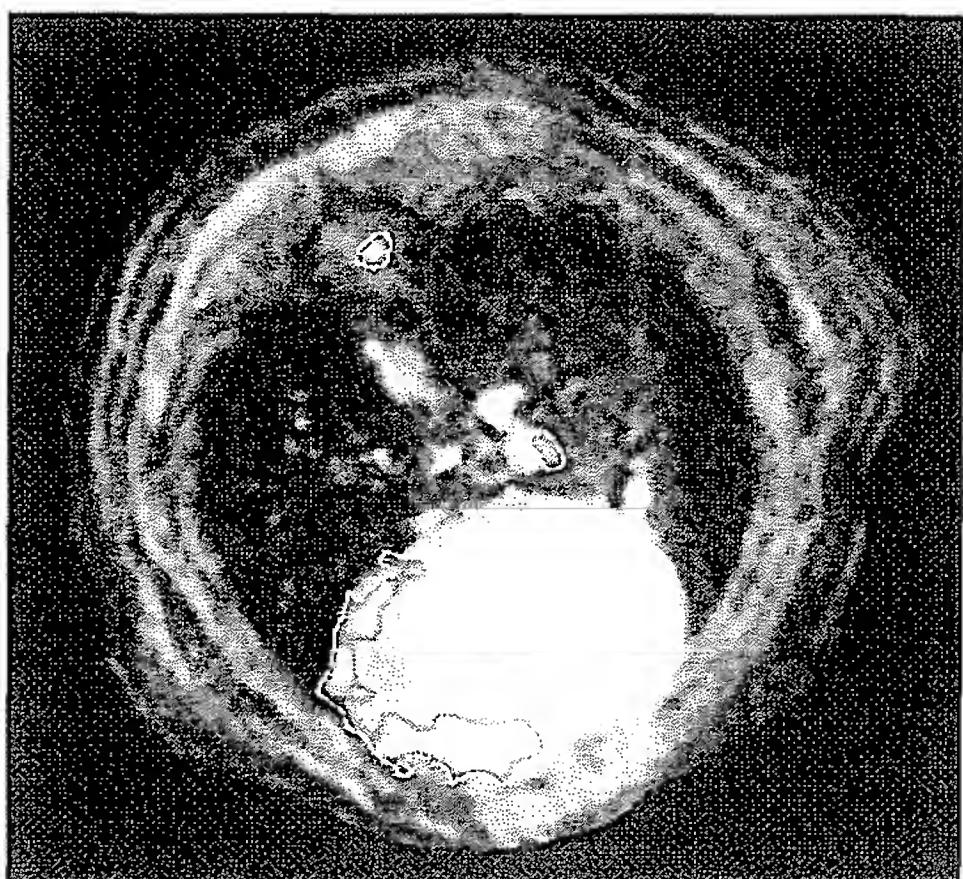
19 d post OP

**Fig. 4**



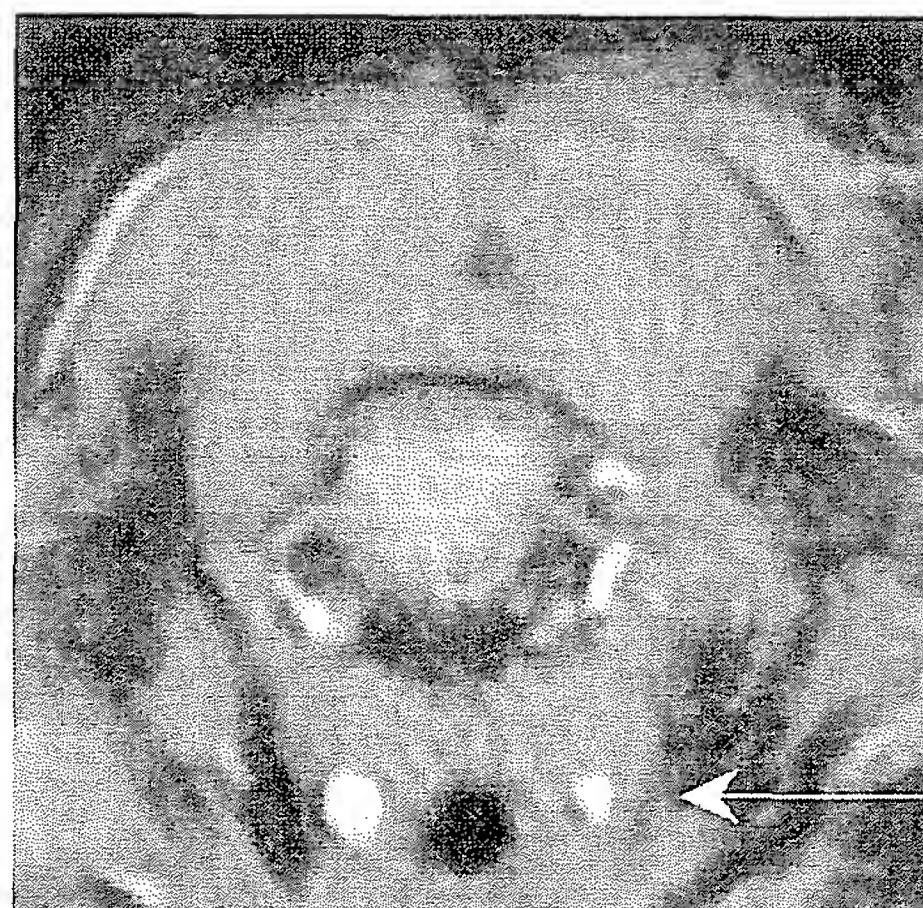
Glomerulonephritis**Fig. 6**

Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis ^1H  ^{19}F  $^1\text{H} + ^{19}\text{F}$ **Fig. 7**

Myokarditis ^1H  ^{19}F  $^1\text{H} + ^{19}\text{F}$ **Fig. 8**

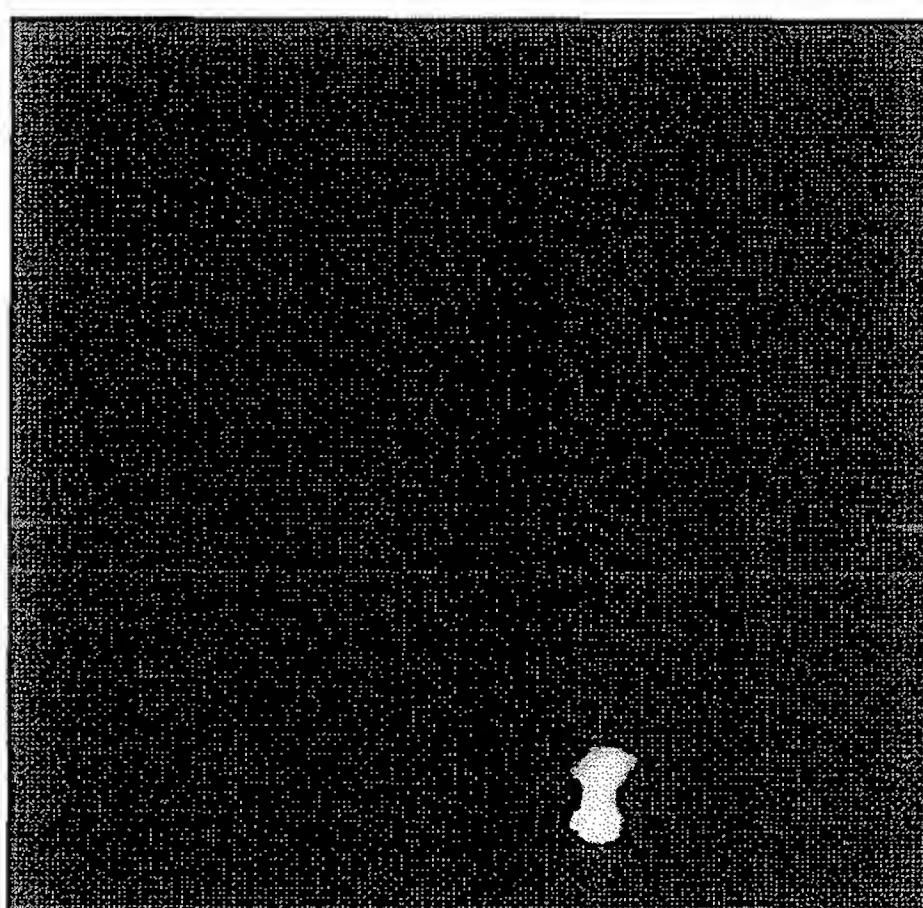
Gefäßverletzung – Arteria Carotis

^1H



verletztes Gefäß
→ vermindertes Lumen

^{19}F



$^1\text{H} + ^{19}\text{F}$

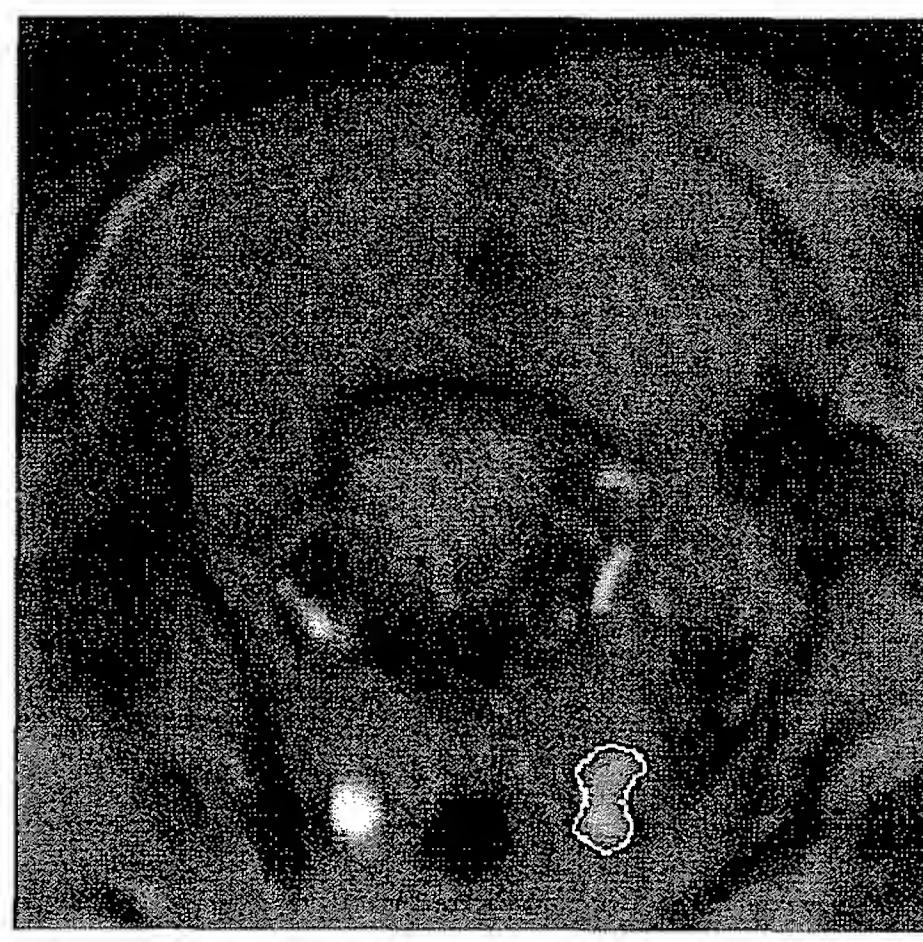


Fig. 9

Auswaschkinetik – Perfluordekalin
 ^{19}F -Signalabfall in Milz und Leber

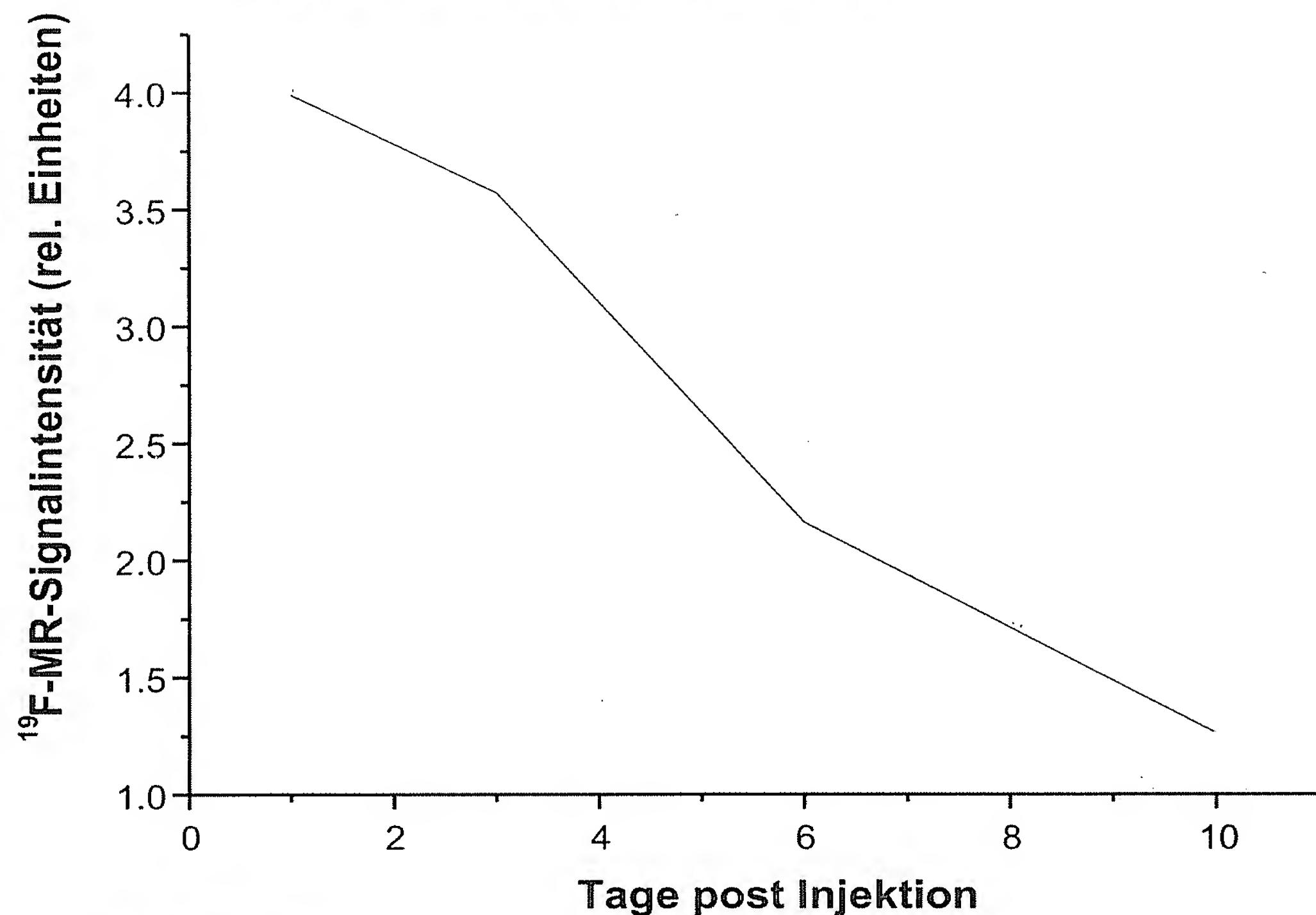


Fig. 10